



## Topical pharmaceutical preparation comprising ciclosporin

**Patent number:** DE19810655  
**Publication date:** 1999-09-16  
**Inventor:** HEIDE PETER EDGAR (DE)  
**Applicant:** UNIV EBERHARD KARLS (DE)  
**Classification:**  
- international: A61K38/13  
- european: A61K9/107D; A61K38/13  
**Application number:** DE19981010655 19980312  
**Priority number(s):** DE19981010655 19980312

**Also published as:**

 EP0945136 (A1)  
 EP0945136 (B1)

**Report a data error here**

Abstract not available for DE19810655

Abstract of corresponding document: **EP0945136**

Pharmaceutical composition containing cyclosporin A (I) is in the form of an oil-in-water nano emulsion. Independent claims are also included for the following: (1) use of a pharmaceutical composition containing (I) in a form suitable for topical administration for treating skin disorders; (2) use of a pharmaceutical composition containing (I) in a form suitable for topical administration for treating allergies; (3) preparation of the nano emulsion composition by dissolving (I) in an oil phase, adding part of the aqueous phase, stirring, adding the rest of the aqueous phase, sonicating the mixture, and sterilizing the product by filtration.

---

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide



⑮ **BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND**



**DEUTSCHES  
PATENT- UND  
MARKENAMT**

⑫ **Offenlegungsschrift**  
⑩ **DE 198 10 655 A 1**

⑤① Int. Cl.<sup>6</sup>:  
**A 61 K 38/13**

⑦① Aktenzeichen: 198 10 655.6  
⑦② Anmeldetag: 12. 3. 98  
⑦③ Offenlegungstag: 16. 9. 99

**DE 198 10 655 A 1**

⑦① **Anmelder:**  
Eberhard-Karls-Universität Tübingen  
Universitätsklinikum, 72076 Tübingen, DE

⑦④ **Vertreter:**  
Witte, Weller, Gahlert, Otten & Steil, 70178 Stuttgart

⑦② **Erfinder:**  
Heide, Peter Edgar, Dr., 72147 Nehren, DE

⑤⑤ **Entgegenhaltungen:**  
US 54 72 706 A  
US 53 42 625 A  
EP 06 96 452 A1

**Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen**

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

⑤④ **Arzneimittel mit einem Gehalt an Ciclosporin**

⑤⑦ Es wird ein Arzneimittel mit einem Gehalt an Ciclosporin vorgeschlagen, das als Nanoemulsion vorliegt. Außerdem wird die Verwendung eines derartigen Arzneimittels zur Behandlung von Hautkrankheiten und zur Behandlung des menschlichen Auges vorgeschlagen. Ein Verfahren zur Herstellung des Arzneimittels wird ebenfalls bereitgestellt.

**DE 198 10 655 A 1**

## Beschreibung

Die Erfindung betrifft ein Arzneimittel mit einem Gehalt an Ciclosporin.

Derartige Arzneimittel sind allgemein zur Behandlung von Transplantationspatienten bekannt.

Der Wirkstoff Ciclosporin ist ein zyklisches, aus elf Aminosäuren bestehendes Peptid, mit der Summenformel  $C_{62}H_{111}N_{11}O_{12}$ . Es wird auch als Cyclosporin A (WHO) bezeichnet. Ursprünglich wurde es aus Pilzen isoliert. Inzwischen sind auch Verfahren zu seiner synthetischen Herstellung bekannt.

Ciclosporin ist ein sogenannter Immunmodulator mit immunsuppressiver Wirkung. Es blockiert die Aktivierung von Helfer- und Killerzellen des Immunsystems durch Inhibition der Lymphokinproduktion. Ciclosporin unterdrückt dabei sowohl die humorale als auch die zelluläre Immunreaktion, indem es die Freisetzung von Interleukinen, insbesondere von IL-1 aus Monozyten und IL-2 aus T-Helfer-Zellen in den frühen Phasen der Immunantwort unterbindet.

Aufgrund dieser immunsuppressiven Wirkung wird Ciclosporin zur Vorbeugung der Transplantatabstoßung nach allogenen Transplantationen von Niere, Leber, Herz, Herz-Lunge, Lunge und Pankreas sowie nach Knochenmark-Transplantationen eingesetzt.

Außerdem wird Ciclosporin zur Behandlung der Graft-Versus-Host-Krankheit eingesetzt, einer Krankheit, die bei Transplantationspatienten nach Übertragung fremder immunkompetenter Zellen durch zelluläre Immunreaktionen auftritt.

Weitere Anwendungsgebiete für Ciclosporin sind die Behandlung von schwerer endogener Uveitis, einer schweren Entzündung der Aderhaut des Auges, sowie von schwersten therapieresistenten Formen der Psoriasis (Schuppenflechte). Auch die therapeutische Wirksamkeit von Ciclosporin zur Behandlung des steroidabhängigen und steroidresistenten nephrotischen Syndroms, also von Nierenerkrankungen, die mit einem ausgeprägten Eiweißverlust einhergehen, sind bekannt.

Bisher wurde Ciclosporin als Infusionslösung sowie als Trinklösung von der Sandoz bzw. Novartis AG, Basel dargebracht. Da Ciclosporin ein hydrophobes Peptid ist, das in wässriger Lösung nicht lösbar ist, enthielten die bisherigen Darreichungsformen als Emulgatoren bzw. Löslichkeitsmittel in großen Mengen Ethanol (ca. 12 Vol.-%) sowie Lipide in Form von Maiskeimöl und Triacylglycerid-Derivaten.

Die bisher bekannten Verabreichungsformen von Ciclosporin sind lediglich zur systemischen Anwendung geeignet. Wenn Ciclosporin in Form einer Trinklösung verabreicht wird, so erfolgt die Aufnahme in den Körper über den Darm. Bei einer Infusion der Ciclosporin-Lösung gelangt der Wirkstoff direkt ins Blut und verteilt sich über das Blut im gesamten Körper.

Eine topische, d. h. örtlich begrenzte Anwendung von Ciclosporin ist aufgrund seiner lipophilen Eigenschaften, die die Verwendung von Ethanol und Lipiden zum Löslichmachen des Ciclosporins erfordern, problematisch.

Eine andere pharmazeutische Zubereitung, die unter anderem auch für Ciclosporin vorgeschlagen wird, ist in der US 5,154,930 beschrieben. Diese Verabreichungsform umfaßt ein salzfreies geladenes Lipid, wie bspw. Phosphatidylethanolamin oder Phosphatidylserin sowie ein Lösungsmittel wie Polyethylenglykol oder Ethanol. Dabei bilden sich in der pharmazeutischen Zusammensetzung Liposomen-Komplexe zwischen dem Wirkstoff und den Lösungsmitteln. Die beschriebene pharmazeutische Zubereitung erlaubt es, besonders hohe Konzentrationen an Wirkstoff,

bspw. Ciclosporin, zu verabreichen.

Als Verabreichungsformen werden Tabletten, Kapseln, Dragees und ähnliches vorgeschlagen. Zur örtlich begrenzten Verwendung an besonders empfindlichen Körperbereichen ist diese Darreichungsform aufgrund der Anwesenheit der zum Löslichmachen der hydrophoben Wirkstoffe notwendigen Lösungsmittel Ethanol bzw. Polyethylenglykol jedoch nicht geeignet.

Die topische Verwendung von hydrophoben Wirkstoffen ist immer dort besonders problematisch, wo stark wasserhaltige bzw. hydrophile Körperteile behandelt werden sollen, da eine Voraussetzung zur Aufnahme solcher Wirkstoffe in den Körper darin besteht, zunächst einen Kontakt zwischen Wirkstoff und Körperoberfläche herzustellen.

Vor diesem Hintergrund ist es die Aufgabe der Erfindung, ein Arzneimittel mit einem Gehalt an Ciclosporin bereitzustellen, das zur topischen Verabreichung auch an stark wasserhaltigen und/oder sehr empfindlichen Körperbereichen geeignet ist, und mit dem eine gute Wirkstoffaufnahme ermöglicht wird.

Es ist eine weitere Aufgabe der Erfindung, neue Anwendungsgebiete für ein derartiges Arzneimittel vorzuschlagen.

Erfindungsgemäß wird diese Aufgabe dadurch gelöst, daß das Ciclosporin in einer Öl-in-Wasser-Nanoemulsion vorliegt. Unter einer Nanoemulsion im Sinne der Erfindung wird jede Öl-in-Wasser-Emulsion verstanden, die Tröpfchengrößen im Nanometerbereich, also mit Durchmessern von kleiner als 1 µm enthält. Derartige Nanoemulsionen haben eine ölige bzw. Lipid-Phase und eine wässrige Phase, wobei die wässrige Phase Wasser oder physiologisch verträgliche wässrige Lösungen wie bspw. physiologische Kochsalzlösung (0,9 Gew.-% Natriumchlorid in Wasser) aufweist.

In einer derartigen Nanoemulsion wird der hydrophobe Wirkstoff Ciclosporin in den winzigen öligen Tröpfchen gelöst, die wiederum in der wässrigen Phase dispergiert sind. Somit ist der Wirkstoff Ciclosporin optimal verteilt. Bei einer Applikation in stark wasserhaltigen Körperbereichen kann so eine besonders gute Verteilung von Ciclosporin und damit eine optimale Wirkstoffaufnahme erreicht werden.

So zeigte sich in einer über sechs Monate andauernden Studie in der Universitätsklinik Tübingen, daß die Verwendung einer erfindungsgemäßen Nanoemulsion sowohl im Bereich des hochempfindlichen Auges als auch im Hautbereich eine gegenüber herkömmlichen Therapieformen wesentlich verbesserte Wirksamkeit und Verträglichkeit aufweist. Dies ist vor allem darauf zurückzuführen, daß aufgrund der neuen Darreichungsform auf die Verwendung physiologisch bedenklicher bzw. unverträglicher Lösungsmittel vollständig verzichtet werden kann, ohne daß dadurch die Wirkung oder Aufnahme von Ciclosporin an den betreffenden Körperteilen beeinträchtigt wird.

Die der Erfindung zugrundeliegende Aufgabe wird somit vollkommen gelöst.

In einer vorteilhaften Ausgestaltung weist die Nanoemulsion Tröpfchengrößen von kleiner als etwa 500 nm auf.

Diese Maßnahme hat den Vorteil, daß der Wirkstoff Ciclosporin besonders gut dispergiert wird und sich damit optimal auf Gewebeerflächen verteilt und folglich auch besonders gut in das Gewebe aufgenommen wird.

In einer besonders vorteilhaften Ausgestaltung weist das Arzneimittel einen Gehalt an zumindest einem Phospholipid auf.

Unter Phospholipiden versteht man eine Gruppe von Lipiden, die Derivate entweder von Glycerin oder von dem komplexen Alkohol Sphingosin sind. Phospholipide enthalten im Allgemeinen zwei Fettsäuren, die den hydrophoben Bestandteil des Phospholipids bilden, und eine sogenannte

polare Kopfgruppe, die aus einem über eine Phosphodiestergruppe gebundenen Alkohol besteht. Durch diese Struktur sind die Phospholipide amphiphil, d. h. sie enthalten sowohl hydrophobe als auch hydrophile Gruppen. Dadurch sind sie besonders gut als Emulgatoren von hydrophoben Stoffen in wäßrigen Phasen einsetzbar.

Die Verwendung von Phospholipiden in dem erfindungsgemäßen Arzneimittel hat den Vorteil, daß Phospholipide Bestandteile aller Zellmembranen sind und somit eine besonders hohe physiologische Verträglichkeit aufweisen. Dadurch ist das Arzneimittel auch an besonders sensiblen Organen, wie bspw. dem menschlichen Auge, einsetzbar.

In einer weiteren vorteilhaften Ausgestaltung ist das Phospholipid Lecithin.

Lecithin oder Phosphatidylcholin ist eines der am weitesten verbreiteten Membranlipide des Menschen. Von der WHO ist dem Lecithin Unbedenklichkeit als Lebensmittel zuerkannt worden, es wurden keine ADI-Werte (Acceptable Daily Intake) zuerkannt. Lecithin entspricht ferner den Normen der US-amerikanischen Behörde FDA und besitzt den GRAS-Status (Generally Recognized As Safe, CFR Nr. 182.1400/184.1400).

In Fettemulsionen für die parenterale Ernährung wird Lecithin in Kliniken in großem Umfang eingesetzt.

Lecithin ist somit ein besonders gut verträglicher Emulgator, der aufgrund seines Vorkommens in menschlichen Zellen ohnehin Bestandteil des menschlichen Körpers und damit gesundheitlich unbedenklich ist. Als Emulgator von Ciclosporin ist es aufgrund seiner stark amphiphilen Eigenschaften besonders gut geeignet.

In einer weiteren Ausgestaltung der Erfindung liegt der Gehalt an Phospholipid im Bereich von 0,1 bis 20 Gew.-%, vorzugsweise im Bereich von 1 bis 10 Gew.-%.

Hierbei ist vorteilhaft, daß diese Konzentrationen eine besonders feine Emulgierung des Ciclosporins in einer wäßrigen Lösung erlauben.

In einer weiteren Ausgestaltung weist die Nanoemulsion einen Gehalt an Triacylglyceriden, bevorzugt mittelkettigen Triacylglyceriden auf.

Triacylglyceride sind neutrale Lipide, bei denen Fettsäuren über Esterbindungen an einen Glycerinrest gebunden sind. Die Fettsäuren können kurz-, mittel- oder langkettig sein, sie können gesättigt oder ungesättigt vorliegen. Triacylglyceride sind stark hydrophobe Stoffe und dienen z. B. als Energiespeicher im Körper, wo sie in den Fettzellen abgelagert werden.

Die Verwendung von Triacylglyceriden, insbesondere mittelkettigen Triacylglyceriden hat den Vorteil, daß diese problemlos in Arzneimittelqualität erhältlich und zum Inlösungsbringen des Ciclosporin in einer Nanoemulsion besonders gut geeignet sind.

Dies gilt vor allem dann, wenn der Gehalt an Triacylglyceriden im Bereich von 10 bis 40 Gew.-%, bevorzugt im Bereich von 20 bis 30 Gew.-% vorliegt.

In einer besonders vorteilhaften Ausgestaltung liegt der Gesamtgehalt an Lipiden im Bereich von 1 bis 50 Gew.-%, bevorzugt im Bereich von 20 bis 30 Gew.-%.

Dabei umfaßt der Gesamtgehalt an Lipiden sowohl rein hydrophoben Lipide wie Triacylglyceride als auch amphiphile Phospholipide wie bspw. Lecithin.

Diese Maßnahme hat den Vorteil, daß bei einem möglichst effizienten Emulgieren des hydrophoben Wirkstoffs Ciclosporin gleichzeitig eine Anwendung an hydrophilen Oberflächen und eine gute Wirkstoffaufnahme möglich ist.

In einer weiteren Ausgestaltung der Erfindung liegt der Gehalt an Ciclosporin im Bereich von 0,1 bis 10 Gew.-%, bevorzugt im Bereich von 1 bis 3 Gew.-%.

Hierbei ist vorteilhaft, daß eine gute therapeutische Wirk-

samkeit von Ciclosporin erzielt wird.

In einer besonders vorteilhaften Ausgestaltung weist das Arzneimittel 2 Gew.-% Ciclosporin, 5 Gew.-% Lecithin, 23 Gew.-% mittelkettige Triacylglyceride und 70 Gew.-% physiologische Kochsalzlösung sowie ggf. ein physiologisch verträgliches Konservierungsmittel auf.

Es hat sich nämlich in einer klinischen Studie mit dem erfindungsgemäßen Arzneimittel herausgestellt, daß mit dieser Zusammensetzung eine besonders gute Verträglichkeit bei optimaler Wirkstoffaufnahme in den Körper erreicht wird.

Der Zusatz eines Konservierungsmittels ist notwendig, wenn das Arzneimittel für längere Zeitspannen aufbewahrt werden soll. Es versteht sich, daß Konservierungsmittel bei allen Verabreichungsformen des erfindungsgemäßen Arzneimittels enthalten sein können.

In einer weiteren Ausgestaltung liegt das erfindungsgemäße Arzneimittel mit physiologisch verträglichen Trägerstoffen zum Auftragen auf die Haut vermischt vor.

Derartige Trägerstoffe können bspw. Cremes, Gele oder Salben mit den üblichen Bestandteilen sein.

Hierbei ist von Vorteil, daß bei der Verwendung der erfindungsgemäßen Nanoemulsion auf der Haut oder einer Schleimhaut die Verteilung sowie das Zurückhalten auf der Haut verbessert wird.

Darüber hinaus wird die Anwendung des Arzneimittels für den Patienten erleichtert.

In einer weiteren Ausgestaltung weist das Arzneimittel viskositäts erhöhende Zusätze auf.

Derartige Zusätze können bspw. Zellsulcederivate, Polyacrylate oder andere physiologisch verträgliche Polymere sein.

Hierbei ist von Vorteil, daß der Verbleib des Wirkstoffs Ciclosporin an dem Ort, wo er wirken soll, verlängert wird.

Die Erfindung betrifft auch die Verwendung eines Arzneimittels mit einem Gehalt an Ciclosporin in einer zur topischen Anwendung geeigneten Galenik zur Behandlung von Hautkrankheiten.

Bei in der Hautklinik der Universitätsklinik Tübingen durchgeführten Versuchen wurde nämlich erstmals die topische Anwendung von Ciclosporin zur Behandlung von Hautkrankheiten untersucht. Dabei stellte sich heraus, daß durch die topische Verabreichung von Ciclosporin gegenüber den üblicherweise verwendeten Therapien, insbesondere der Verabreichung von Cortisonpräparaten, eine überlegene therapeutische Wirkung bei gleichzeitiger guter Verträglichkeit erzielt wird.

Da Ciclosporin bisher nur systemisch angewendet wurde, kam die Behandlung von gewöhnlichen lokal begrenzten Hautkrankheiten aufgrund der schweren Nebenwirkungen einer systemischen Anwendung nicht in Betracht. Bei der systemischen Verabreichung kommt es aufgrund der immunsupprimierenden Wirkung des Ciclosporins nämlich zu einer erhöhten Anfälligkeit gegen Infektionen jeglicher Art. Diese Nebenwirkungen wurden bisher nur bei schweren, sonst nicht behandelbaren Krankheiten in Kauf genommen.

Galeniken, die bei einer erfindungsgemäßen Verwendung in Betracht kommen, umfassen z. B. die Formulierung als Cremes, Gele, Salben oder auch in Form von Liposomen oder Mikroemulsionen.

Besonders bevorzugt ist jedoch die Verwendung von Ciclosporin in Form einer Nanoemulsion, wie sie weiter oben beschrieben wurde.

Hierbei ist vorteilhaft, daß sich der Wirkstoff Ciclosporin bei einer Verabreichung als Nanoemulsion in der oberen Hautschicht, der Hornschicht, anreichert. Dadurch wird ein besonders langer Wirkstoffverbleib in diesen Hautbezirken erreicht, was erwünscht ist, da bei den meisten Hautkrank-

heiten die obersten Hautzellschichten befallen sind.

In einer besonders vorteilhaften Ausgestaltung wird das erfindungsgemäße Arzneimittel im Bereich der Mundschleimhaut und/oder der Schleimhäute des Genitalbereichs verwendet.

Im Bereich dieser stark wasserhaltigen Oberflächen ist eine rasche Aufnahme des hydrophoben Wirkstoffs zwingend erforderlich, da er an diesen Körperoberflächen nicht anhaftet und vor allem im Mundbereich durch Speichel schnell weggespült wird. Die erfindungsgemäße Nanoemulsion sorgt dabei für die Anlagerung von Ciclosporin an die Schleimhäute und fördert somit eine schnelle Aufnahme.

In einer weiteren vorteilhaften Ausgestaltung wird das Arzneimittel zur Behandlung von Lichen ruber eingesetzt.

Diese Krankheit ist eine sehr verbreitete entzündliche Erkrankung der Haut und Schleimhaut, die auch als kleinpapulöses Exanthem oder Flechte bezeichnet wird.

Zur Behandlung dieser Hautkrankheit wurden bisher lediglich Schälkuren mit Vitamin A-Säure und anschließende Hydrocortisonbehandlung oder Behandlung mit anderen Cortisonpräparaten eingesetzt. Im Genitalbereich waren zur Behandlung von Lichen ruber bisher sogar operative Eingriffe erforderlich, die durch die topische Anwendung von Ciclosporin nun unterbleiben können.

In einer weiteren Ausgestaltung wird das erfindungsgemäße Arzneimittel zur Behandlung von Neurodermitis eingesetzt.

Bei einem Vergleich der Ciclosporin-Anwendung und der bisher üblichen Hydrocortisonanwendung konnten verbesserte Therapieerfolge mit Ciclosporin bei der Behandlung von Neurodermitis beobachtet werden.

In einer weiteren vorteilhaften Ausgestaltung wird das erfindungsgemäße Arzneimittel zur Behandlung von Neurodermitis im Bereich des Auges verwendet.

Hierbei ist vorteilhaft, daß Ciclosporin, insbesondere wenn es in Form einer erfindungsgemäßen Nanoemulsion vorliegt, keine Reizungen im Auge oder in den Bereichen um das Auge herum hervorruft, wobei es gleichzeitig gut aufgenommen wird, und daß es hoch effizient gegen Neurodermitiden im Augenbereich wirkt, wie in an der Augenklinik der Universitätsklinik Tübingen durchgeführten Versuchen mit Patienten nachgewiesen werden konnte.

Die Erfindung betrifft auch die Verwendung eines Arzneimittels mit einem Gehalt an Ciclosporin in einer zur topischen Anwendung geeigneten Galenik zur Behandlung von Allergien.

In einer an der Augenklinik der Universitätsklinik Tübingen durchgeführten Studie zeigte sich nämlich, daß Ciclosporin bei topischer Anwendung therapeutisch hochwirksam gegen Allergien eingesetzt werden kann. Ciclosporin kann dabei in allen zur topischen Verabreichung geeigneten Galeniken eingesetzt werden. Besonders bevorzugt ist dabei eine Darreichung als Nanoemulsion, wie sie oben näher beschrieben wurde.

Insbesondere bei einer Verabreichung von Ciclosporin als Nanoemulsion zur Bekämpfung von Allergien im Augenbereich konnten hervorragende Therapieerfolge erzielt werden.

In einer weiteren vorteilhaften Ausgestaltung wird das erfindungsgemäße Arzneimittel zur prophylaktischen und/oder therapeutischen Behandlung des Auges verwendet.

Eine therapeutische Behandlung des menschlichen Auges mit Ciclosporin ist z. B. bei Hornhaut-Transplantationen zur Verhinderung von Abstoßungsreaktionen erforderlich.

Bei der Verwendung von Ciclosporin als Nanoemulsion verteilt sich der hydrophobe Wirkstoff besonders gut über den gesamten Augapfel, so daß aufgrund der großen Resorptionsfläche eine optimale Wirkstoffaufnahme gegeben

ist. Die Nanoemulsion verteilt sich außerdem im Kammerwasser selbst, das auch die Linse und die Hornhaut umspült. Da das Kammerwasser nur ca. alle vier Stunden ausgetauscht wird, kann Ciclosporin besonders dauerhaft auf die von dem Kammerwasser benetzten Augenbereiche einwirken. So kann das Risiko von Gewebeabstoßungen im Bereich des Auges sicher vermieden werden.

In klinischen Versuchen, bei denen die Verwendung des erfindungsgemäßen Arzneimittels am Auge getestet wurde, kam es in keinem einzigen Fall zu Sehbeeinträchtigungen oder einer Verstopfung der Schlemm-Kanäle, die dem Abfließen der Tränenflüssigkeit in die Nase dienen. Darüber hinaus wurden keine Schmerzfälle beobachtet.

In einer besonders vorteilhaften Ausgestaltung wird das erfindungsgemäße Arzneimittel zur Verhinderung von Abstoßungsreaktionen nach Transplantationen, vorzugsweise im Bereich des Auges, verwendet.

Hierbei ist bspw. an die bereits erwähnten Hornhaut-Transplantationen oder Transplantationen anderer Bestandteile des Auges, jedoch auch an Haut-Transplantationen zu denken.

Da der Wirkstoff nun direkt am Zielort aufgetragen werden kann und dort auch gut aufgenommen wird, kann das Ciclosporin mit im Vergleich zur systemischen Anwendung geringen Nebenwirkungen effizient therapeutisch wirken.

In einem Verfahren zur Zubereitung des erfindungsgemäßen Arzneimittels werden die folgenden grundsätzlichen Schritte durchgeführt:

- a) Lösen von Ciclosporin in einer öligen Phase;
- b) Hinzufügen eines Anteils einer wäßrigen Phase;
- c) Rühren;
- d) Hinzufügen des verbleibenden Anteils der wäßrigen Phase;
- e) Behandeln des Gemischs mit Ultraschall; und
- f) Sterilfiltrieren.

Hierbei ist von Vorteil, daß eine erfindungsgemäße Nanoemulsion mit Ciclosporin in einem zügigen Verfahren ohne technischen Aufwand hergestellt werden kann.

Die ölige Phase kann dabei z. B. Triacylglyceride und Lecithin, die wäßrige Phase physiologische Kochsalzlösung oder Wasser enthalten. Das Lösen des Ciclosporins in Schritt a) sowie das Rühren in Schritt c) kann z. B. durch auf einem Magnetrührer oder mit einem Flügelrührer durchgeführt werden. Es versteht sich, daß das erfindungsgemäße Verfahren unter sterilen Bedingungen durchgeführt werden muß, wobei zwischen den einzelnen aufgeführten Schritten jeweils Sterilfiltrationsschritte zwischengeschaltet werden können.

Die Ultraschallbehandlung dient der Dispersion der öligen Phase in der wäßrigen Phase, wobei die Tröpfchengrößen in der entstehenden Suspension durch die Dauer der Ultraschallbehandlung und die Leistung bestimmt wird.

Es versteht sich, daß die vorstehend genannten und die nachstehend noch zu erläuternden Merkmale nicht nur in den angegebenen Kombinationen, sondern auch in anderen Kombinationen oder in Alleinstellung einsetzbar sind, ohne den Rahmen der vorliegenden Erfindung zu verlassen.

Weitere Merkmale und Vorteile der Erfindung ergeben sich aus den nachfolgenden Ausführungsbeispielen.

#### Beispiel 1

##### Herstellung einer Ciclosporin-Nanoemulsion

Es wird eine Ciclosporin-Nanoemulsion hergestellt, die aus 2 Gew.-% Ciclosporin, 23 Gew.-% Oleum neutrale

DAB, 5 Gew.-% Lecithin und 70 Gew.-% 0,9%iger Natriumchloridlösung besteht. Die fertige Emulsion ist u. a. zur Verwendung als Augentropfen geeignet.

Inhaltsstoffe und ihre Bezugsquellen:

Ciclosporin: Firma Synchem, Hamburg;

Oleum neutrale DAB (MIGLYKOL): Firma Henkel, Düsseldorf;

Lecithin (80 Gew.-% Phosphatidylcholin): Firma Lipoid, Ludwigshafen;

Natriumchlorid, 0,9 Gew.-%: Firma Braun, Melsungen.

Alle verwendeten Hilfsmittel, bspw. Bechergläser, Rührer, Filter, usw. werden bei 121°C für 15 Minuten lang durch Autoklavieren sterilisiert.

Zunächst wird der lipophile Wirkstoff Ciclosporin zusammen mit dem Lecithin in Oleum neutrale gelöst.

Dazu werden in ein steriles Becherglas 5 g Lecithin, 2 g Ciclosporin und 23 ml Oleum neutrale eingefüllt und mit einem Magnetrührer in Lösung gebracht.

Die Lösung wird in ein zweites Becherglas steriltfiltriert. Dann werden 40 ml 0,9%ige Natriumchloridlösung zugefügt und für 1 Stunde bei 400 upm (Umdrehungen pro Minute) mit einem Flügelrührer gerührt.

Dadurch wird eine Voremulsion erzeugt, die in eine sterile Durchflußzelle gegeben und mit der restlichen Menge an 0,9%iger Natriumchloridlösung aufgefüllt wird.

Diese Lösung wird für 15 Minuten mit 70 Watt Leistung in einem Ultraschallgenerator (Firma Branson, Schwäbisch Gmünd) beschallt.

Dabei wird eine Nanoemulsion mit Tröpfchengrößen von kleiner als 500 nm erzeugt, die über einen 0,45 µm-Sterilfilter direkt in Augentropfflaschen abgefüllt wird.

Alle Arbeitsschritte werden unter einer sterilen Werkbank (Laminar Airflow Bank, Firma Ehret, Emmendingen) durchgeführt. Die Augentropfen sind bei einer Lagertemperatur von 4°C für drei Monate lang steril.

## Beispiel 2

Studie mit Patienten an der Universitätsklinik Tübingen

### 1. Augenklinik

In der Augenklinik der Universitätsklinik Tübingen wurden die in Beispiel 1 hergestellten Augentropfen für einen Zeitraum von sechs Monaten mit insgesamt über 200 Präparationen bei Patienten mit Hornhaut-Transplantationen eingesetzt. Die Studie dauert noch an.

Über den gesamten Zeitraum der Behandlung von Patienten mit dem erfindungsgemäßen Arzneimittel in Form von Augentropfen wurde kein einziger Fall von Schmerzentwicklung bei der Verabreichung der Tropfen beobachtet.

Obwohl die Nanoemulsion ein milchiges Aussehen aufweist, kam es bei der Applikation am Auge in keinem Fall zu Sehbeeinträchtigungen.

Die erfindungsgemäße Ciclosporin-Nanoemulsion wurde außerdem zur Behandlung von Neurodermitiden im Bereich des menschlichen Auges sowie zur Behandlung von Allergien im Augenbereich eingesetzt. Bei beiden Krankheitsbildern konnten überragende Therapieerfolge erreicht werden, ohne daß es zu einer Entwicklung von Schmerzen oder Sehbeeinträchtigungen bei den Patienten gekommen wäre.

### 2. Hautklinik

Die Ciclosporin-Nanoemulsion wurde darüber hinaus vier Monate lang in der Hautklinik der Universitätsklinik Tübingen zur Behandlung von Lichen ruber im Gesichtsbereich und im Genitalbereich eingesetzt.

Durch den Einsatz von Ciclosporin bei der Behandlung im Gesichtsbereich konnten die bisher üblichen Schälkuren mit Vitamin A-Säure und anschließender Hydrocortisonbehandlung vermieden werden.

Bei der Verwendung im Genitalbereich war es darüber hinaus möglich, auf die bisher üblichen operativen Eingriffe zu verzichten.

Die erfindungsgemäße Ciclosporin-Nanoemulsion wurde außerdem zur Behandlung von Neurodermitis eingesetzt. Hier konnte ein verbesserter Therapieerfolg im Vergleich zu einer Hydrocortisonbehandlung erreicht werden.

In der Hautklinik wurde das erfindungsgemäße Arzneimittel sowohl stationär als auch ambulant eingesetzt. Auch die Studien in der Hautklinik dauern noch an. Darüber hinaus werden derzeit Versuche zur Verabreichung von Ciclosporin zur Behandlung von Hautkrankheiten in Form von Liposomen durchgeführt.

## Patentansprüche

1. Arzneimittel mit einem Gehalt an Ciclosporin, dadurch gekennzeichnet, daß das Ciclosporin in einer Öl-in-Wasser-Nanoemulsion vorliegt.
2. Arzneimittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Nanoemulsion Tröpfchengrößen von kleiner als etwa 500 nm aufweist.
3. Arzneimittel nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß es einen Gehalt an zumindest einem Phospholipid aufweist.
4. Arzneimittel nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß das Phospholipid Lecithin ist.
5. Arzneimittel nach Anspruch 3 oder 4, dadurch gekennzeichnet, daß der Gehalt an Phospholipid im Bereich von 0,1 bis 20 Gew.-%, vorzugsweise im Bereich von 1 bis 10 Gew.-% liegt.
6. Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß die Nanoemulsion einen Gehalt an Triacylglyceriden, vorzugsweise mittelkettigen Triacylglyceriden aufweist.
7. Arzneimittel nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß der Gehalt an Triacylglyceriden im Bereich von 10 bis 40 Gew.-%, insbesondere im Bereich von 20 bis 30 Gew.-% liegt.
8. Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß der Gesamtgehalt an Lipiden im Bereich von 1 bis 50 Gew.-%, vorzugsweise im Bereich von 20 bis 30 Gew.-% liegt.
9. Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß der Gehalt an Ciclosporin im Bereich von 0,1 bis 10 Gew.-%, vorzugsweise im Bereich von 1 bis 3 Gew.-% liegt.
10. Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß es 2 Gew.-% Ciclosporin, 5 Gew.-% Lecithin, 23 Gew.-% mittelkettige Triacylglyceride und 70 Gew.-% physiologische Kochsalzlösung sowie ggf. ein physiologisch verträgliches Konservierungsmittel aufweist.
11. Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß es mit physiologisch verträglichen Trägerstoffen zum Auftragen auf die Haut vermischt vorliegt.
12. Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, daß es einen Gehalt an zumindest einem viskositätserhöhenden Zusatz aufweist.
13. Verwendung eines Arzneimittels mit einem Gehalt an Ciclosporin in einer zur topischen Anwendung geeigneten Galenik, vorzugsweise nach einem der Ansprüche 1 bis 12, zur Behandlung von Hautkrankheiten.

ten.

14. Verwendung nach Anspruch 13 zur Behandlung  
der Mundschleimhaut und/oder der Schleimhäute des  
Genitalbereichs.
15. Verwendung nach einem der Ansprüche 13 oder 5  
14 zur Behandlung von Lichen ruber.
16. Verwendung nach einem der Ansprüche 13 oder  
14 zur Behandlung von Neurodermitis.
17. Verwendung nach Anspruch 16 zur Behandlung  
von Neurodermitis im Bereich des Auges. 10
18. Verwendung eines Arzneimittels mit einem Gehalt  
an Ciclosporin in einer zur topischen Anwendung ge-  
eigneten Galenik, vorzugsweise nach einem der An-  
sprüche 1 bis 12, zur Behandlung von Allergien.
19. Verwendung nach Anspruch 18 zur Behandlung 15  
von Allergien im Bereich des Auges.
20. Verwendung eines Arzneimittels nach einem der  
Ansprüche 1 bis 12 zur prophylaktischen und/oder the-  
rapeutischen Behandlung des Auges.
21. Verwendung eines Arzneimittels nach einem der 20  
Ansprüche 1 bis 12 zur Verhinderung von Abstoßungs-  
reaktionen nach Transplantationen, vorzugsweise im  
Bereich des Auges.
22. Verfahren zur Zubereitung eines Arzneimittels  
nach einem der Ansprüche 1 bis 12, gekennzeichnet 25  
durch die grundsätzlichen Schritte:
- a) Lösen von Ciclosporin in einer öligen Phase;
  - b) Hinzufügen eines Anteils einer wäßrigen  
Phase;
  - c) Rühren; 30
  - d) Hinzufügen des verbleibenden Anteils der  
wäßrigen Phase;
  - e) Behandeln des Gemischs mit Ultraschall; und
  - f) Sterilfiltrieren.

40

45

50

55

60

65

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**